

## Tratamento prévio com trilostano e levotiroxina em subdose dificultam diagnóstico de hipotireoidismo canino

Previous Treatment with Trilostane and Levotiroxin in Subdosis Difficult the Diagnosis of Canine Hypothyroidism

Luís Eduardo Carneiro, Ana Carolina Vanz & Heloísa Helena de Alcantara Barcellos

### ABSTRACT

**Background:** hypothyroidism is a disease of clinical importance that causes multisystem disorders, which can be confused with other endocrinopathies. Rapid and accurate diagnosis is necessary in order to avoid worsening of the clinical manifestation. The use of drugs in a wrong way can directly imply the difficulty of the diagnostic approach, since they may cause changes in the biochemical profiles, which are of great importance as markers in diseases of animals with low thyroid function.

**Case:** The case reports a German Spitz male, one year old and six months old, neutered, who presented bilateral alopecia, being treated by another professional for endocrine and fungal affections. In this same medical appointment were neglected biochemical and hematological profile exams. The exams that had been performed were skin scrapings, which showed growth of fungi and bacteria, besides the measurement of thyroid hormones as TSH, T4L (T4 free) e T3, and also the low-dose dexamethasone suppression test. Based on the findings the therapy instituted by such professional was the administration of itraconazole (ITL<sup>®</sup>), levothyroxine sodium (compounded drugs) and trilostane (compounded drugs). With absence of clinical improvement, the guardian came to the hospital veterinary, in search of a second diagnostic opinion, where during the collection of information at the time of the anamnesis the patient presented lethargy, drowsiness and absence of hair on both sides. During the clinical examination, the animal presented mild bradycardia and a slightly diminished rectal temperature; in the dermatological evaluation the presence of pup pelt, cutaneous hyperpigmentation and hair thinning in the abdominal area were noted. From this evaluation, hematological exams were requested, which had altered the presence of lymphocytosis, and biochemical tests, where changes in the cholesterol and triglyceride levels were expected, but they were within the normal range. Hormone measurement showed decreased TSH and T4L levels within the reference range. Thyroid ultrasonography demonstrated a hypoplastic gland, while the assessment of abdominal organs were preserved. Based on this, the new therapy instituted was the increase of levothyroxine sodium (Puran<sup>®</sup>) dose with the withdrawal of other drugs that were being administered to the patient. Over the course of five months, the tutor returned because of lack of improvement in the condition, where he returned to present symptoms such as drowsiness, apathy and indisposition. Thus, a new battery of tests was requested, where the biochemical and hormonal parameters were within the normal range. Due to TSH being within normal, it was decided to change the medication for another version of human levothyroxine sodium (Synthroid<sup>®</sup>), which has been presenting satisfactory results so far.

**Discussion:** In cases of patients, even when young, when they present bilateral symmetrical alopecia, complementary exams such as scraping of the skin and hair, trichrome and fungal culture, together with hemogram and biochemical profile, are necessary for discarding of endocrinopathies other than hypothyroidism. Treatments instituted with drugs such as trilostane cause changes in laboratory tests, which may make diagnosis difficult. Treatment with levothyroxine sodium expected in patients with hypothyroidism, and serum TSH and T4L levels should be monitored for evaluation of treatment efficacy. The present study demonstrated that the inadequate treatment made diagnosis difficult due to hematological and biochemical alterations.

**Keywords:** alopecia, dog, endocrine dermatopathy, hypothyroidism, levothyroxine, trilostane.

**Descritores:** alopecia, cão, dermatopatia endócrina, hipotireoidismo, trilostano, levotiroxina.

Received: 25 February 2018

Accepted: 18 May 2018

Published: 22 June 2018

<sup>1</sup>Universidade de Passo Fundo (UPF), Passo Fundo, RS, Brazil. CORRESPONDENCE: H.H.A. Barcellos [heloisa@upf.br - Tel.: +55 (54) 3316-8163]. Faculdade de Medicina Veterinária - Hospital Veterinário. Universidade de Passo Fundo (UPF), Campus I. BR 285 - Km 171. Bairro São José. CEP 99052-900 Passo Fundo, RS, Brazil.

## INTRODUÇÃO

O hipotireoidismo é uma doença endócrina comumente atendida na clínica médica de pequenos animais, onde devido a sua sintomatologia clínica não específica, exames complementares devem ser sempre realizados para descarte de outras dermatopatias. Dentre esses exames podemos citar o isolamento micológico e bacteriano, pesquisa de ectoparasitas, testes para a avaliação da função da tireoide (T4L e T3), e avaliação da função adrenal e hipófise (TSH, ACTH e GH) [2], para descarte de doenças que possam causar lesões dermatológicas como dermatofitoses, demodicoses, hiperadrenocorticismo e nanismo hipofisário [1,12]. Hemograma, bioquímica sérica e ultrassonografia são necessários na abordagem diagnóstica [11]. Destacando na bioquímica sérica, as mensurações de colesterol e triglicerídeos, são considerados biomarcadores importantes que sugerem alterações no funcionamento da tireoide [1,6].

Como a glândula tireoide é responsável pela regulação do metabolismo em mamíferos distúrbios relacionados ao seu funcionamento podem trazer consequências graves ao animal [9,12]. Sendo uma doença multissistêmica, a deficiência dos hormônios tireoidianos geram sinais clínicos, tais como letargia, hipotermia alopecia endócrina e ganho de peso. Em cães jovens esta endocrinopatia pode causar além das alterações citadas acima, retardo no desenvolvimento físico [12,14].

O tratamento deve ser baseado na reposição exógena do T4, para tanto, tratamentos errôneos com o uso de outros fármacos como trilostano podem afetar drasticamente na eficácia do tratamento instituído e até mesmo nos achados hematológicos [6]. Sendo assim, o objetivo deste relato é mostrar como o trilostano e levotiroxina em subdose prejudicou o diagnóstico e evolução de um cão com hipotireoidismo.

## CASO

Um Canino macho, castrado, da raça Spitz Alemão, com um ano e seis meses, pesando 3,2 kg, com histórico de alopecia bilateral não pruriginosa, estava em tratamento há 4 meses para hipotireoidismo, síndrome de Cushing e dermatofitose. Entretanto tais diagnósticos haviam sido embasados apenas nos sinais clínicos e nos exames laboratoriais tais como isolamento micológico, cultura bacteriana, pesquisa de ectoparasitas, testes para a avaliação da função da

tireoide (TSH, T4L e T3), e avaliação da função da adrenal (teste de supressão com baixa dose de dexametasona). Exames hematológicos e bioquímicos não foram realizados até então.

As culturas de raspado cutâneo demonstraram a presença de *Trichophyton* sp., juntamente com crescimento de *Staphylococcus epidermidis*. Na mensuração dos hormônios tireoidianos obteve-se os seguintes resultados: TSH elevado (3,0 ng/dL), T4L reduzido (inferior a 0,4 ng/dL), e T3 dentro do intervalo de referência (0,66 ng/dL) [6]. Já o teste de supressão com baixa dose de dexametasona, apresentou os níveis de cortisol preservados. Para tanto devido a sintomatologia clínica o paciente foi tratado com itraconazol (ITL®)<sup>1</sup>, 10 mg/kg VO, SID, levotiroxina sódica (medicamento manipulado) 5 µg/kg VO, BID e trilostano (medicamento manipulado) 10 mg/kg VO, SID. Entretanto, devido ao resultado de exames laboratoriais não é justificado o uso de trilostano.

Devido a ausência de melhora clínica no quadro dermatológico durante o período de 3 meses, com acompanhamento clínico, a tutora veio até o Hospital Veterinário UPF (HV) em busca de outra opinião clínica. Foram então coletados dados de anamnese onde a tutora relatou que o paciente apresentava letargia, sonolência, déficit de desenvolvimento quando comparado aos irmãos da mesma ninhada. Apresentava alopecia com início na região perianal, evoluindo para demais regiões do corpo, exceto a cabeça e membros. Ao exame clínico foram observadas alterações como bradicardia discreta, hipotermia discreta e escore corporal 4 (escala de 1-5). Na avaliação dermatológica notou-se a persistência de pelagem de filhote, hiperpigmentação cutânea em dorso e abdome, rarefação pilosa abdominal, e confirmação da alopecia bilateral não pruriginosa localizada no dorso (Figura 1A).

Com base no exame clínico foram solicitados hemograma, que apresentou alteração apenas de linfocitose (5.328/µL) [6] e exames bioquímicos (alanina aminotransferase, albumina, colesterol total, creatinina, fosfatase alcalina, fosforo, glicose, potássio, triglicerídeos e ureia), onde não foram observadas alterações [6]. Para avaliação da tireoide solicitou-se o TSH, que estava diminuído (0,03 ng/dL) e o T4L, que estava dentro dos parâmetros fisiológicos (1,02 ng/dL) [6]. Foi solicitado também o exame de ultrassonografia abdominal e cervical, onde os órgãos abdominais se mantiveram inalterados, enquanto a glândula tireoide

se demonstrou hipoplásica (lobo esquerdo com 1,23 cm de comprimento x 0,33 cm de altura, e o lobo direito com 1,42 cm de comprimento x 0,37 cm de altura) [11].

Devido à falta de evolução clínica com a terapia administrada anteriormente, foram retiradas as medicações itraconazol (ITL<sup>®</sup>)<sup>1</sup> e trilostano (medicamento manipulado), sendo mantido apenas a levotiroxina (Puran<sup>®</sup>)<sup>2</sup> sódica com aumento da dose para 15 µg/kg VO, BID. Foi solicitado um retorno em 15 dias, onde ao retornar, a tutora relatou que o paciente se apresentava mais disposto e menos sonolento, apresentando resposta positiva a terapia instituída, porém o quadro dermatológico não apresentou melhoras. Um novo retorno foi solicitado em 6 meses.

Ao decorrer de 5 meses, a tutora retornou com a queixa de que o paciente voltara a manifestar sonolência, apatia, indisposição e ausência de melhora no quadro de alopecia, (Figura 1B). Foi então solicitada nova análise do perfil bioquímico e hormonal os mesmos realizados anteriormente, para controle do tratamento, onde os mesmos se encontraram dentro dos intervalos de referência. Como o TSH estava dentro dos valores de referência o que não é desejado quando se é realizada suplementação com T4 exógeno, sendo assim realizou-se a troca de medicação por outra versão da levotiroxina humana (Synthroid<sup>®</sup>)<sup>3</sup>, com dose aumentada para 20 µg/kg VO, BID, onde o paciente demonstra maior disposição e menor letargia, caracterizando uma resposta satisfatória até o momento.

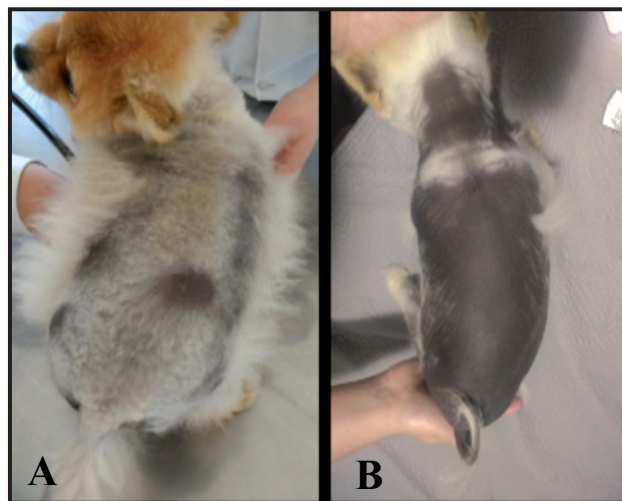
## DISCUSSÃO

Animais com alopecia não pruriginosa associada a déficit mental, letargia, ausência de interesse lúdico, atraso no crescimento, crânio quadrado, cifose e macroglossia sugerem uma doença endócrina [13,15,16]. Entretanto, exames tais como hemograma, bioquímica sérica (ALT, FA, GGT, Colesterol, Triglicerídeos e glicose) testes hormonais (TSH, T4 e T3), mensuração de cortisol e ultrassonografia devem ser sempre solicitados visando uma terapia adequada. Neste caso, os níveis de triglicerídeos e colesterol estavam normais, o que no primeiro momento não conduziriam ao diagnóstico de hipotireoidismo, visto que nesta endocrinopatia sempre ocorre a elevação destes biomarcadores [6,10,13]. Porém como os níveis de TSH estavam aumentados e o de T4L diminuído investiu-se na avaliação mais detalhada da tireoide através da ultrassonografia [5,12,13].

Em pacientes com alopecia, é fundamental descartar a presença de agentes causadores ou perpetuantes deste tipo de dermatopatia [2,3]. Para tanto, tricograma e cultura fúngica [2], são essenciais. Neste caso, para o tratamento de *Trichophyton* sp. foi necessária a administração de itraconazol (ITL<sup>®</sup>)<sup>1</sup>, um anti-fúngico de amplo espectro, indicado para o tratamento de infecções fúngicas [14]. O achado de *Staphylococcus epidermidis* não é significativo nesse caso, uma vez que o mesmo faz parte da microbiota da pele de cães [3].

É importante ressaltar que boa parte das características clínicas que o animal apresentava fisicamente em um primeiro momento, também podem ser indicativas de hiperadrenocorticismismo e o nanismo hipofisário [1,13], explicando o motivo da administração inicial do trilostano (medicamento manipulado), uma vez que o hipotireoidismo é descrito na literatura como incomum em cães jovens [13].

O trilostano é um medicamento amplamente utilizado para tratar os casos de hiperadrenocorticismismo, pois ele age inibindo competitivamente o sistema enzimático sequencial 3b-hidroxiesteroide desidrogenase / sistema isomerase (3b- HSD) essencial para a síntese de hormônios esteroides como o cortisol [8]. Como o trilostano tem uma ação direta sobre a síntese de corticosteroides, e foi administrado em um animal que não apresentava patologia causadora de hiperadrenocorticismismo, o mesmo acabou por inibir a síntese do cortisol, que tem ação inibidora sobre a meia vida dos linfócitos, e quando diminuído consequentemente causa linfocitose [9], explicando o quadro achado no leucograma do animal.



**Figura 1.** Aspectos da pelagem do canino, macho, Spitz alemão, com hipotireoidismo. A- Momento da primeira consulta, sob tratamento com trilostano e sub dosagem de levotiroxina: nota-se áreas de alopecia com presença da pelagem de filhote. B- Após 5 meses com tratamento com levotiroxina em dose terapêutica.

Outra doença que necessita ser descartada nesse caso devido a sintomatologia clínica parecida é o nanismo hipofisário. Esta pode ser descartada, por meio da realização de testes como mensuração de TSH e GH, onde no caso em questão apenas TSH foi mensurado e se encontrou em níveis elevados antes da administração de levotiroxina (medicamento manipulado). Testes com estimulação GnRH ou TRH seriam indicados nesse caso para auxiliar no descarte de nanismo hipofisário [1]. O tutor optou pela não realização deste exame, o que prejudicou a exclusão do diagnóstico de nanismo hipofisário.

Como os níveis de cortisol se mantiveram preservados após teste de supressão com baixa dose de dexametasona, descartou-se a hipótese de hiperadrenocorticism, já que nesse tipo de quadro o cortisol se mantém em níveis elevados [6], na ultrassonografia apresentou glândulas adrenais em tamanho normal [17].

Ainda, por meio da análise dos resultados hormonais de TSH, T4L e T3 solicitados em um primeiro momento, foi possível evidenciar alteração da função tireoidiana, uma vez que o TSH estava com valores elevados (3,0 ng/dL), indicando uma maior necessidade de estimulação da tireoide para produção e liberação de T4L, já que o mesmo se encontrava em níveis muito baixos no organismo (menor que 0,04 ng/dL) [7]. Sendo assim, fica claro que mesmo com uma superestimulação endógena da hipófise pelo mecanismo de *feedback* negativo para liberação do TSH, a glândula tireoide não estava respondendo a esse hormônio, e como consequência disso a tireoide não conseguia produzir a quantidade necessária de T4L para o organismo [5].

A avaliação ultrassonográfica apresentou o lobo tireoidiano esquerdo medindo 1,23 cm de comprimento e 0,33 cm de altura, e o lobo direito 1,42 cm de comprimento e 0,37 cm de altura. A partir destes valores observa-se diminuição dos lobos da tireoide, apurando um hipotireoidismo primário, uma vez que a glândula se mostrava hipoplásica, pois em cães até 10 kg o tamanho dos lobos da tireoide de cães saudáveis se apresenta maiores quando comparado ao paciente relatado [11].

Com base nos resultados descritos anteriormente, podemos dizer que o quadro do animal é de um hipotireoidismo primário [10,13], tornando desnecessário o uso de trilostano junto a terapia deste paciente. Contudo, achados hematológicos como a linfocitose; e bioquímicos como índices normais de fosfatase alcalina, triglicerídeos e colesterol, não condizem com a patologia

em questão, uma vez que em casos normais de tal doença não ocorre linfocitose, e os índices bioquímicos descritos anteriormente teriam que se encontrar elevados [10].

Outro diagnóstico que deve ser averiguado nesses casos é a tireoidite autoimune. Esta é uma afecção que ocorre devido a ação de anticorpos ou até mesmo de origem linfocítica que agem frente a glândula tireoide, levando a sua perda de função, sendo a baixa secreção hormonal uma das principais consequências, além de testes de função, biopsias da glândula são indicadas [10]. No paciente relatado a biopsia seria válida, porém, por se tratar de exame invasivo, optou-se por realizar em outro momento.

Ressalta-se ainda que o uso em baixa dose de levotiroxina (medicamento manipulado) dificultou o diagnóstico definitivo de hipotireoidismo, visto que a suplementação com baixa dosagem não melhorou o quadro dermatológico. Além disso, terapias instituídas com levotiroxina tendem a diminuir os níveis séricos de colesterol e triglicerídeos [7], mesmo que em doses baixas. Porém, a ação sobre os níveis séricos de T4 e TSH podem ou não se encontrar dentro dos valores desejados, visto que o mais indicado para um controle eficiente seria o T4 dentro dos valores de referência. O TSH se manteria abaixo dos níveis séricos indicando que a suplementação exógena está sendo eficiente, devido a não estimulação hipofisária através de *feedback* negativo [7]. O paciente em questão apresentava os níveis bioquímicos sem alteração devido a reposição exógena mesmo que em dose de 5 µg/kg, porém os testes de função da tireoide se demonstraram a ineficácia do tratamento [5].

## CONCLUSÃO

A administração errônea de fármacos como trilostano e levotiroxina sódica antes de se obter um diagnóstico preciso da dermatopatia endócrina, bloqueiam uma série de reações metabólicas da tireoide. E associado ao uso de subdoses mascaram os achados bioquímicos geralmente encontrados no hipotireoidismo. Portanto deve-se sempre buscar o diagnóstico da endocrinopatia antes de iniciar de forma precipitada qualquer tratamento.

## MANUFACTURERS

<sup>1</sup>Cepav Pharm Ltda. São Paulo, SP, Brazil.

<sup>2</sup>Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda. São Paulo, SP, Brazil.

<sup>3</sup>Abbott Laboratórios do Brasil Ltda. São Paulo, SP, Brazil.

**Declaration of interest.** The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.



#### REFERENCES

- 1 **Annemarie M.W.Y.V, Peter A.J.L, Jenny J.C.W.M.B., Sylvie D. & Hans S.K. 2016.** Central Hypothyroidism in miniature Schnauzers. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 30(1): 85-91.
- 2 **Anette L. 2012.** Alopecia. In: Neiger R. (Ed). *Diagnóstico Diferencial de pequenos animais*. Rio de Janeiro: Elsevier, pp.29-37.
- 3 **Botoni L.S. 2013.** Prevalência de *Staphylococcus pseudintermedius* resistente à metilicina (MRSP) em cães com piodermite superficial atendidos no Hospital Veterinário da UFMG entre março e julho de 2013. 53f. Belo Horizonte, MG. Dissertação (Mestrado em Medicina e Cirurgias Veterinárias) - Programa de Pós-graduação da Escola de Veterinária, Universidade Federal de Minas Gerais.
- 4 **Cho K.D., Kang J.H., Chang D., Na K.J. & Yang M.P. 2012.** Efficacy of Low and High-Dose Trilostane Treatment in Dogs (< 5 kg) with Pituitary-Dependent Hyperadrenocorticism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 27(1): 91-98.
- 5 **Dixon R.M., Reid S.W. & Monney C.T. 2002.** Treatment and therapeutic monitoring of canine hypothyroidism. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*. 43(8): 334-340.
- 6 **Greco S.D. 2007.** Avaliação Laboratorial das Glândulas Tireóide, Paratireóide, Adrenal e Pituitária. In: Thrall M.A. (Eds). *Hematologia e Bioquímica Clínica Veterinária*. São Paulo: Roca, pp.416-430.
- 7 **Here J.E., Morrow C.M.K, Caldewell J. & Lloyd N.O.S. 2017.** Safety of orally administered USP-compatible oral levoxiraxin sodium tablets in dogs. *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 40(5): 447-453.
- 8 **Ian K.R. 2010.** Trilostane in Dogs. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*. 40(10): 269-283.
- 9 **Midence J.N., Drobatz K.J. & Hess R.S. 2015.** Cortisol Concentrations in Well-Regulated Dogs with Hyperadrenocorticism Treated with Trilostane. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 29(6): 1529-1533.
- 10 **Montanha F.P. 2011.** Hipotireoidismo Canino - revisão. *Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária*. Ano IX (17). [Fonte: < [http://faef.revista.inf.br/imagens\\_arquivos/arquivos\\_destaque/1ozIVPK2Cm5WILx\\_2013-6-27-15-34-43.pdf](http://faef.revista.inf.br/imagens_arquivos/arquivos_destaque/1ozIVPK2Cm5WILx_2013-6-27-15-34-43.pdf)>].
- 11 **Muller T.R. 2011.** Avaliação Ultrassonográfica da Glândula Tireoide em Cães Hígidos de Diferentes Faixas Etárias. 72f. Botucatu, SP. Dissertação (Mestrado em Medicina e Cirurgias Veterinárias) - Programa de Pós-graduação em Medicina Veterinária-área de cirurgia, Universidade Estadual Paulista.
- 12 **Neiger R. & Christiane S. 2012.** Testes Diagnósticos. In: Neiger R. (Ed). *Diagnóstico Diferencial de pequenos animais*. Rio de Janeiro: Elsevier, pp.6-18.
- 13 **Nelson R.W. 2015.** Distúrbios da Glândula Tireoide. In: Nelson R.W. & Couto C.G. (Eds). *Medicina Interna de pequenos animais*. 5.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, pp.740-775.
- 14 **Nobre M.O., Nascente P.S., Meireles M.C. & Ferreira L. 2002.** Drogas antifúngicas para pequenos e grandes animais. *Ciência Rural*. 32(1): 175-184.
- 15 **Pettigrew R., Fyfe J.C., Gregory B.L., Lipsitz D., Delahunta A., Summers B.A. & Shelton G.D. 2007.** CNS hypomyelination in Rat Terrier dogs with congenital goiter and a mutation in the thyroid peroxidase gene. *Veterinary Pathology*. 44: 50-56.
- 16 **Scott-Moncrieff C.J. 2007.** Clinical signs and concurrent diseases of hypothyroidism in dogs and cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 37(4): 709-722.
- 17 **Stacy N.S., Merrilee H., Judith A.H. & Ellen N.B. 2014.** Ultrasonographic Evaluation of Adrenal Gland size compared to body Weight in Normal Dogs. *Veterinary Radiology & Ultrasound*. 56(3): 317-326.